

by the TLR9 ligand CpG and suppressed by potassium channel blockers. *Hepatology* 45 : 314-322, 2007.

- 9) Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, et al : The MicroRNA let-7a modulates interleukin-6-dependent STAT-3 survival signaling in malignant human cholangiocytes. *J Biol Chem* 282 : 8256-8264, 2007.
- 10) Marzioni M, Ueno Y, Glaser S, et al : Cytoprotective effects of taurocholic acid feeding on the biliary tree after adrenergic denervation of the liver. *Liver Int* 27 : 558-568, 2007.
- 11) Kakazu E, Kanno N, Ueno Y, et al : Extracellular branched-chain amino acids, especially valine, regulate maturation and function of monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 179 : 7137-7146, 2007.
- 12) Glaser SS, Ueno Y, DeMorrow S, et al : Knockout of α -calcitonin gene-related peptide reduces cholangiocyte proliferation in bile duct ligated mice. *Lab Invest* 87 : 914-926, 2007.
- 13) Francis H, LeSage G, DeMorrow S, et al : The α_2 -adrenergic receptor agonist UK 14, 304 inhibits secretin-stimulated ductal secretion by downregulation of the cAMP system in bile duct-ligated rats. *Am J Physiol Cell Physiol* 293 : C1252-1262, 2007.
- 14) Francis H, Franchitto A, Ueno Y, et al : H3 histamine receptor agonist inhibits biliary growth of BDL rats by downregulation of the cAMP-dependent PKA/ERK1/2/ELK-1 pathway. *Lab Invest* 87 : 473-487, 2007.
- 15) Fava G, Ueno Y, Glaser S, et al : Thyroid hormone inhibits biliary growth in bile duct-ligated rats by PLC/IP₃/Ca²⁺-dependent downregulation of SRC/ERK1/2. *Am J Physiol Cell Physiol* 292 : C1467-1475, 2007.
- 16) Fava G, Marzioni M, Francis H, et al : Novel interaction of bile acid and neural signaling in the regulation of cholangiocyte function. *Hepatol Res* 37 : S420-429, 2007.

2. 学会発表

- 1) 上野義之, Glaser S, Gianfranco A, 他 : α -Calcitonin gene-related peptide (CGRP) は胆汁うっ滞時の胆管細胞増殖を抑制する. 第43回日本肝臓学会総会, 東京, 2007.
- 2) 城戸治, 上野義之, 福島耕治, 他 : プロテオミクスによる新たな胆汁うっ滞性肝疾患特異的マーカーの探索. 第43回日本肝臓学会総会, 東京, 2007.
- 3) 中込悠, 上野義之, 小暮高之, 他 : NOD.c3c4 マウス胆管上皮におけるFas抗原発現減弱と病態との関連. 第43回日本肝臓学会総会. 東京, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

【発行国】 日本国特許庁 (JP) 申請中

【国際公開番号】 申請中

(発明整理番号P20050388-00JP00)

【申請年月日】 平成18年3月7日 (2006.3.7)

【発明の名称】 肝硬変予防・治療剤 分枝鎖アミノ酸による樹状細胞機能活性化
症候群の予防・治療剤および予防・治療方法の提供

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

PBCにおけるコレステロール代謝関連遺伝子発現の検討

研究協力者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター消化器科 医長

研究要旨: PBCにおいてはしばしば脂質代謝異常, 特に高コレステロール血症が認められる。しかしながらPBCの肝細胞内でのコレステロール代謝に関しては不明な点も多い。今回, PBC肝におけるコレステロール代謝関連遺伝子の発現を検討したので報告する。①コレステロール生合成・取り込み・分泌に関連する遺伝子発現: SREBP2, LDLレセプター, HMG-CoA還元酵素の発現は低下しており, コレステロールの生合成は低下し, LDLの取り込みも低下しているものと考えられた。一方, MTP, ApoB100の遺伝子発現は亢進しておりVLDLの分泌は亢進していると考えられた。更に, 毛細胆管へのコレステロール排出を行うABCG5の発現は亢進していたが, 取り込みを行うNPC1L1の発現は低下していた。②胆汁酸生合成・分泌に関連する遺伝子発現: CYP7A1, BSEP, FXR遺伝子の発現には変化を認めなかった。③リン脂質分泌に関連する遺伝子発現: PPAR α の発現は変化を認めなかったがMDR3遺伝子の発現は亢進していた。また, オキシコレステロールをリガンドとするLXR α の発現は亢進していたが, SREBP1cの発現には変化がなかった。以上の遺伝子発現に基づく解析結果は, PBC肝においては, 細胞内のコレステロール貯留の方向にあるものの, 胆汁酸の生合成・分泌は変化がなく, 一方, MDRを介したリン脂質の胆汁中への分泌は亢進していることが示唆された。

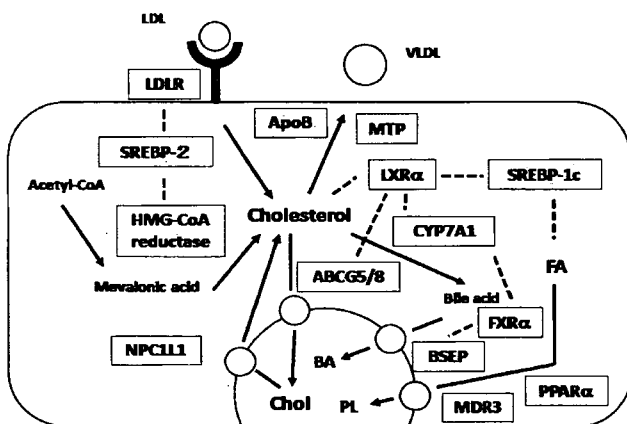
A. 研究目的

PBCにおいてはしばしば脂質代謝異常, 特に高コレステロール血症が併存しているが, 肝細胞内でのコレステロール代謝に関しては不明なことも多く, PBC肝におけるコレステロール代謝からみた病態の解明を目的とした。

B. 研究方法

2006年8月より2007年11月より肝生検を施行し組織学的にPBCの診断が得られた18名を対象とした。肝生検組織 5mm程度よりRNAを抽出してリアルタイムPCR法により(図1)に示す遺伝子の発現を検討した。コントロールとして生体肝移植ドナーより得た正常肝を用いた。なお, 各遺伝子発現は β アクチンの発現により補正をし, 比較検討を行った。

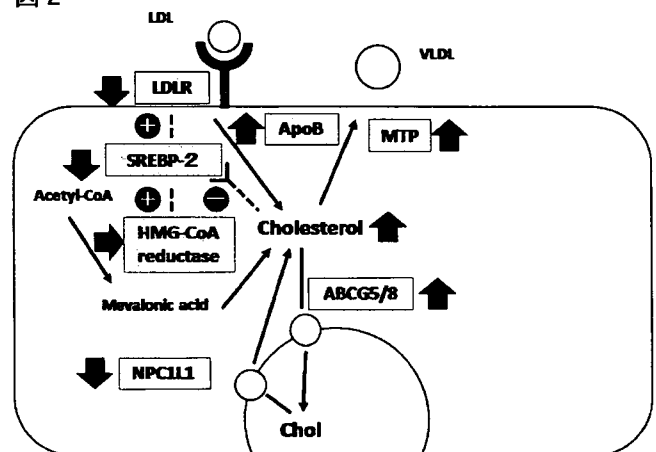
図1



C. 結果

1. コレステロール生合成・取り込み・分泌に関連する遺伝子発現 (図2)

図2

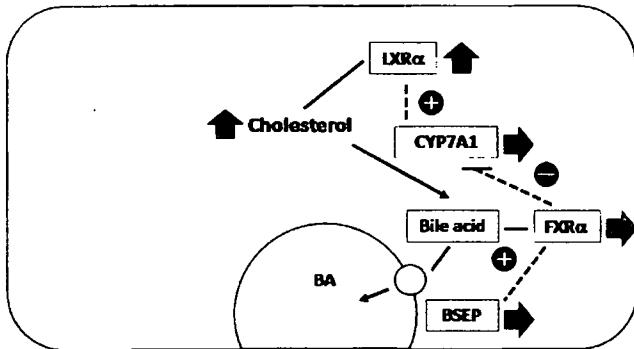


コレステロールはアセチルCoAよりHMG-CoA還元酵素 (HMG-CoAR) を介してメバロン酸を経由して合成される。HMG-CoARはコレステロール生合成の律促酵素であるが, その発現は有意差はなかったが低下の傾向にあった。血中のコレステロールは主にLDLとして存在し, 肝細胞にはLDLレセプター (LDLR) を介して取り込まれるが, その発現は著明に低下していた。これらHMG-CoAならびにLDLRは転写因子であるSREBP2により発現が正に制御されているが, PBCにおいてはSREBP2の発現は低下していた。細胞内のコレステロールは脂肪酸とエステル化を受け, ApoB100蛋白などのアポ蛋白とともにVLDLとなり血中へ放出される。VLDLの形成にはMTPが関与するが,

PBCにおいてはApoB100とともにMTPの発現も著明に亢進していた。更に細胞内のコレステロールは毛細胆管へABCG5・8のトランスポーターを介して分泌され、また逆にNPC1L1により再吸収される。PBCにおいてはABCG5の発現は亢進している一方で、NPC1L1の発現は低下していた。

2. 胆汁酸の生合成・分泌に関連する遺伝子発現 (図3)

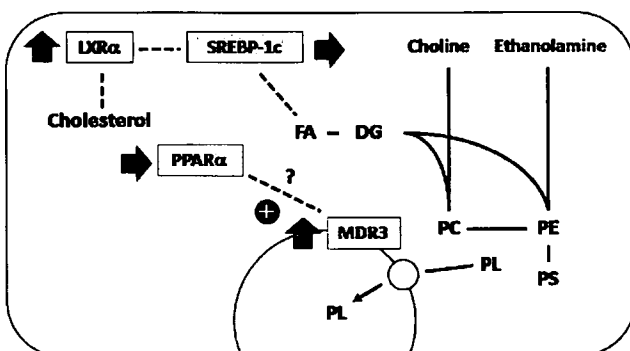
図3



肝細胞内のコレステロールはCYP7A1を介して胆汁酸へとなり、トランスポーターであるBSEPにより毛細胆管へ分泌される。CYP7A1は胆汁酸生合成の律促酵素であるが、PBCにおいてはその発現に変化は認めなかった。CYP7A1はオキシコレステロールをリガンドとする転写因子LXR α により正へ、胆汁酸をリガンドとするFXR α により負へと制御されているが、PBCにおいてはLXR α の発現は増加していたが、FXR α の発現には変化を認めなかった。胆汁分泌に関与するBSEPの発現に関しても変化を認めなかった。

3. リン脂質の生合成・分泌に関連する遺伝子の発現 (図4)

図4



リン脂質、例えばホスファチジルコリンはジグリセリドとCDPコリンより生合成され、細胞内のリン脂質は細胞膜の重要な構成成分となる一方で、胆汁中へMDR3を介して分泌される。PBCにおいてはMDR3の発現は亢進していた。ジグリセリドの構成成分である脂肪酸の合成を正に制御するSREBP1cは、その更に上位の正の制御因子であるLXR α の発現が亢進しているにもかかわらず、その発現に変化は認めなかった。PPAR α はMDR3の発現には直接関与しないとされているが、MDR3よりのリン脂質の分泌を促進すると言われている。PBCにおいてはPPAR α の発現に変化は認めなかったが、MDR3の発現量に正の相関を認めた。更に、MDR3の発現量は血清 γ GTP値とIgM値に各々逆相関を認めた。

D. 考察

以上の結果は、PBCにおいては、① 細胞内コレステロールは貯留の傾向にある、② 胆汁酸合成・分泌には変化がない、③ リン脂質の胆汁中への分泌は増加している、ことを示唆しているものと思われる。今回解析に用いた症例は、Scheuerのステージ分類ではIが11例、IIが7例であり、両群間に遺伝子発現量に有意差は認めなかった。このことは、PBCの早期よりコレステロール代謝関連遺伝子発現が変化しており、コレステロール代謝がPBCの病態形成に関与している可能性が示唆された。また、興味あることに、MDR3の発現3の発現量は血清 γ GTPとIgMに逆相関をし、MDR3とPBCの進行に何らかの関連があると考えられた。すでにPBCの治療薬として使用されているフィブレート系薬剤はPPAR α のリガンドであり、PPAR α を介してMDR3の活性を上げ、リン脂質の胆汁中への分泌を亢進することにより病態を改善することが考えられている。今後、MDR3のSNIPなども含めた更なる検討が重要と思われる。

E. 結論

PBCにおいては早期より細胞内コレステロール代謝関連遺伝子発現の変化があり、病態形成に関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険状況

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

- ①PSC患者におけるイムノプロット法を用いたp-ANCAの検出
- ②PBC患者の疲労度・QOLの国際比較
- ③PSCの全国疫学調査

分担研究者 滝川 一 帝京大学医学部 内科 教授

研究要旨:

- ①PSC患者におけるイムノプロット法を用いたp-ANCAの検出:PSCにおいて検出されるp-ANCAは通常に対応抗原であるmyeloperoxidaseとは異なる50kDの抗原を認識している可能性が報告されている。今回われわれは好中球の細胞質分画を抗原としたイムノプロット法を用いてPSCにおけるp-ANCAを検出することを試みた。PSC18例中6例(33%)で50kDの抗原を認識する抗体が検出されたが、AIHでも10例中3例(33%)で検出された。今後さらに測定法を改良し、臨床応用をめざしたい。
- ②PBC患者の疲労度・QOLの国際比較:PBCにおける疲労は主要症状の一つとして知られているが、本邦においては今まで十分に検討されてこなかった。今回われわれは多施設共同研究により、PBC-40, Fatigue Impact Scale, SF-36などの評価尺度を用いて、PBC患者の疲労度・QOLを評価した。97例のPBC患者のFISの平均は36.4であり、updated risk scoreで示したPBCの進行度と相関していた($r=0.430$, $p=0.018$)。PBC-40では相関はみられなかった。黄疸・皮膚疼痛感いずれもない症例は97例中37例(38%)にとどまった。この37例中にFIS40以上の症例が9例(全体の9%)存在したことから、疲労のみを症状とするPBC症例が存在する可能性が示唆された。
- ③PSCの全国疫学調査:特定疾患の疫学に関する研究班による疫学調査により、本邦のPSC患者総数は1211人(男性513人、女性698人)であると推定された。

共同研究者

田中 篤 帝京大学医学部 内科

①PSC患者におけるイムノプロット法を用いたp-ANCAの検出

A. 研究目的

原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis; PSC)の患者血清において、自己抗体である抗好中球細胞質抗体(perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody; p-ANCA)がしばしば検出されることはよく知られている。しかし、報告されているこのp-ANCAの検出頻度にはかなりの差異があり、アメリカではPSC患者のおよそ80%で陽性になるとされているが、我々が行った本邦における2003年の全国調査によれば、p-ANCAが陽性だった症例は172例中22例(13%)にとどまっている。これはおそらく検査法の差異によると思われる。p-ANCAの測定には従来好中球を用いた間接免疫蛍光抗体法(IIF)が用いられてきたが、通常に対応抗原がmyeloperoxidase(MPO)であることが明らかとなり、このMPOをもちいたELISAによる測定が本邦では一般的となっている。ところが、PSC患者で検出されるp-ANCAの対応抗原はMPOではなく他の蛋白である可能性が報告されており、このため主にIIFを用いて測定しているアメリカではp-ANCAの陽性率が高い一方、ELISAを用いている本邦では低くなっている可能性が推定される。事実われわれは、ELISAによるp-ANCAは陰性であったが、IIFにより再検したところ陽性であったというPSC症例を経験している。

しかし、IIFは煩雑であり、すべての症例にこれを行なうことは困難である。そこでわれわれは、PSC患者においてp-ANCAにより認識されている抗原を同定し、ELISAによる測定系を確立することを目的とし、その前段階としてイムノプロットによりp-ANCAを検出することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

健常人から末梢血を採取し、Polymorphoprep(Axis-shield)による遠心重層法によって好中球を分離した。さらにProteoextract Kit(コスモバイオ)によって好中球の細胞質分画を分離した。これをSDS-PAGE(7.5%, e-PAGEL, アトー)により展開、PVDFメンブレン(Hybond-P, アマシャム・バイオサイエンス)に転写し、PSC患者18例の血清、およびコントロールとしてPBC患者11例、AIH患者10例の血清(いずれも1:50希釈)を用いてイムノプロットを行なった。2次抗体としてHRP標識抗ヒトIgG+M+A抗体(Zymed, 1:10000)を用いた。シグナルはSuperSignal West Dura(Pierce)によって可視化した。

C. 研究結果

従来の報告では分子量50kD程度の蛋白がPSCにおけるp-ANCAの対応抗原であると推定されている(Gastroenterol 119:310, 2000)。イムノプロットの結果、18例のPSC患者中6例(33%)で50kDの蛋白を認識する抗体が検出された。PBCでは50kDのバンドは11例のすべてで検出されなかったが、AIHではPSCと比較しやや弱いながらも10例中3例(30%)で検出された。

D. 考 察

通常p-ANCAの抗原となるMPOの分子量はおよそ150kDであり、この50kDの蛋白はMPO以外の蛋白と考えられる。頻度は低いものの、PSC患者の33%でこの蛋白に対する抗体が存在することが判明した。これは本邦におけるELISAによるp-ANCAの陽性率よりも高く、臨床に応用されれば診断的な意義は高いものと思われる。AIHでも30%で検出されているが、臨床的にはAIHとPSCの鑑別に迷うことはあまりなく、大きな問題とはならないものと思われる。

一方、この33%という陽性率は欧米におけるp-ANCAの陽性率よりは低い。これはわれわれの用いたイムノプロットという検出法の技術的な問題に起因すると思われる。われわれの方法では好中球を分離する際他種の細胞の微量の混入は避けられず、また多量の抗原を泳動することも困難であることから、今後は培養好中球細胞を用いた測定系を確立し、抗原の同定につなげたいと考えている。

E. 結 論

本研究において、好中球細胞質を抗原としたイムノプロットにより、18例中6例(33%)のPSC患者において50kDの蛋白を認識する抗体が検出された。今後症例数を増やし測定法を改良して臨床応用を目指したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takikawa H : Characteristic of primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepato Res* 37 : S438-441, 2007.
- 2) 滝川一, 田中篤 : 原発性硬化性胆管炎(PSC)全国調査から。肝胆膵 54 : 179-183, 2007.
- 3) 田中篤, 滝川一 : 原発性硬化性胆管炎からの胆管癌。臨床消化器内科 22 : 990-996, 2007.
- 4) 田中篤 : 原発性硬化性胆管炎(PSC)死亡例の検討。消化器科 45 : 542-547, 2007.

2. 学会発表

- 1) Tanaka A, Mikami M, Hojo M, et al : The characteristics of fatal or transplanted cases with primary sclerosing cholangitis in Japan. APASL, Kyoto, 2007.
- 2) 田中篤, 高森頼雪, 戸田剛太郎, 他 : 日本人原発性硬化性胆管炎患者391例の長期予後の検討—全国調査の結果から—。第43回日本胆道学会学術集会, 東京, 2007.
- 3) Tanaka A, Takamori Y, Toda G, et al : Age and total bilirubin are prognostic factors in 391 Japanese patients with primary sclerosing cholangitis. *Asian Pacific Digestive Week* 2007. Kobe, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

②PBC患者の疲労度・QOLの国際比較

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis; PBC)の主要症状のひとつに疲労や全身倦怠感が挙げられることはよく知られており、欧米では疲労がPBC患者の予後決定因子であるという報告もみられる。しかし日本では、PBC患者の全身倦怠感や疲労が症状として取り上げられることはほとんどなく、従来十分に検討されてこなかった。本研究ではアメリカ・イタリア・日本の3カ国で、PBC患者・他の肝疾患患者・健康人における疲労度およびQOLを5種類の尺度を用いて客観的に評価し、比較検討する。また、疲労度と他の臨床データ(重症度、病期、罹患期間、治療内容など)の関連を検討する。

B. 研究方法

本研究は、①Fatigue impact score (FIS), ②SF-36v2日本語版(健康医療評価研究機構, 使用許可済み), ③Hospital anxiety and depression scale, ④PBC-40, ⑤Illness perception scale, 以上5種の評価尺度を用いた、アメリカ・イタリア・日本でのアンケート調査である。PBC群には上記①~⑤のすべて、肝疾患コントロールには④を除いた4項目、健康人・非肝疾患群には④, ⑤を除いた3項目のアンケートを行った。本研究は疫学研究であり、「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省, 平成14年6月17日)を遵守している。日本では多施設共同研究(東北大学, 福島県立医科大学, 北里大学, 慈恵会医科大学, 杏林大学, 帝京大学溝口病院, 帝京大学)によってアンケート調査を行なった。

対象はPBC患者, 他の肝疾患患者, および健康人, あるいは肝疾患を有さない患者の3群。それぞれの国で、年齢・性別のマッチした各群150~200例をエントリーする。PBCの診断は日本では厚生省の診断基準に従った。

C. 研究結果

本研究の研究期間は平成21年9月までを予定しており、本年度はいまだ終了していない。平成19年12月31日現在では、イタリア・アメリカともアンケート配布・回収中であり、結果は得られていない。ここでは平成19年12月31日現在での本邦での中間解析結果を報告する。

この時点の有効回答数は、PBC患者群97例(男性12例・女性85例, 平均年齢61.1歳), PBC以外の肝疾患患者群102例(男性47例・女性55例, 平均年齢64.2歳), 健康人・非肝疾患群79例(男性13例・女性66例, 平均年齢50.0歳)である。PBC-40, FISは今回はじめて日本語版を作成したため、まず回収結果を用いて日本語

版の妥当性を検証した。両者のクロンバックの α 係数はそれぞれ0.838, 0.938であり、満足すべき結果であった。因子分析を行なうと、PBC-40ではfatigue, cognitive, itchと推測される上位3因子の累積寄与率が53.6%であり、symptom, emotionalの寄与率は低いことが推測された。FISでは上位3因子の累積寄与率が73.9%であった。PBC-40のfatigue尺度とFIS全体との相関係数は0.638と中等度の相関がみられ、ことにFISのphysical尺度とは $r=0.708$ と高い相関がみられた。以上から、今回われわれが作成したFISおよびPBC-40の日本語版の妥当性が検証された。

本来この3群は年齢・性別がマッチしていることが必要であるが、現状では明らかな差異があり、群間比較は不可能であった。PBC群のみに限定して検討すると、日本語版の妥当性がすでに検証され、各下位尺度につき日本人の標準値が得られているSF-36では、PBC患者では、身体機能・日常役割機能(身体)の身体関連2項目、および全体的健康感で標準値に比較して点数が低い、体の痛みや心の健康では変わりがなかった。PBC群におけるFISの平均は36.4 (0-136)であり、Mayo clinicのupdated risk scoreと中等度の相関がみられた($r=0.430$, $p=0.018$)。PBC-40の平均は56.2 (25-107)であり、これは身体機能以外の尺度も関与しているためか、risk scoreとの相関はみられなかった($r=0.211$, $p=0.238$)。総ビリルビン値が2.5mg/dl未満で黄疸はなく、加えてPBC-40のかゆみ関連の3項目にいずれも「なし」と記載し、皮膚痒感がないと判断された症例、すなわちPBC全国調査では無症候性PBCと判定される症例は、PBC97例のうち37例(38%)であった。この37例のFISの平均は25.8であり、全体の平均より低かったものの、FISが40以上である程度疲労を感じていると推定される症例が9例(全体の9%)存在した。

D. 考 察

本年度は本邦のPBC患者が、欧米のPBC患者、あるいは本邦の他の肝疾患患者ないし健康人に比べ疲労の訴えが強いかどうかについては検討できなかった。しかし、例えばイギリスからは、PBC患者108例のFISの平均が40.5であり、40を越えていた症例は40未満の症例と比較して有意に予後が不良であると報告されている(Gut 2006:536)。本邦での平均は36.4でこの数字にほぼ匹敵することから、本邦のPBC患者もイギリスとほぼ同等の疲労を訴えている可能性が示唆される。一方、欧米の報告ではFISとPBCの進行度との間には関連がないとしているものが多いが、今回の検討では相関がみられた。これについては今後症例数を増やしてさらに検討したい。

従来のPBC本邦全国調査では、黄疸・皮膚痒感などの症状がみられない無症候性PBCが70~80%程度存在した。しかし、全国調査では疲労に対する質問項目がなく、疲労のみを症状とするPBC患者も無症候性PBCとされている可能性があった。今回のアンケートを通じて明らかになったのは、まず黄疸・皮膚痒感

を訴えないPBC患者は全体の38%にとどまり、従来の70~80%という数字よりも際立って低かったという事実である。皮膚痒感という症状の有無を、「あり・なし」の二者択一で、主治医に選択させるという全国調査の方法よりも、患者自身に5段階で選ばせるという今回の方法の方が、よりきまこまかく皮膚痒感を評価できることは明らかである。さらに、黄疸・皮膚痒感など他の症状はないものの疲労のみを症状として有している可能性の高いPBC患者が10%弱みられるという結果も注目すべきである。すなわち、本邦のPBC患者のうち、症状のまったくみられない真の無症候性PBCは、従来考えられていたよりも少ない可能性が示唆される。

E. 結 論

今回多施設共同研究により本邦のPBC患者における疲労ないしQOLの客観的評価を行なった。その結果、疲労や皮膚痒感などの主観的症状を評価する上で、本研究で用いたFISやPBC-40などの客観的評価尺度を用いることの有用性が示され、さらにこれらの主観的症状を訴える患者が比較的多数みられる可能性が示唆された。今後、PBCの症例数を増やしていくと同時に、他疾患や健康人、さらにイタリア・アメリカでの調査の結果と照合していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka A, Nezu S, Uegaki S, et al : The clinical significance of IgA antimitochondrial antibodies in sera and saliva in primary biliary cirrhosis. Ann NY Acad Sci 1107 : 259-270, 2007.
- 2) Leung PS, Rossaro L, Davis PA, et al Acute Liver Failure Study Group : Antimitochondrial antibodies in acute liver failure : Implications for primary biliary cirrhosis. Hepatology 46 : 1436-1442, 2007.
- 3) Kikuchi K, Tanaka A, Matsushita M, et al : Genetic Polymorphisms of Transforming Growth Factor beta -1 Promoter and Primary Biliary Cirrhosis in Japanese Patients. Ann NY Acad Sci 1110 : 15-22, 2007.
- 4) Tanaka, A : Genetic background of primary biliary cirrhosis. Hepatol Res 37 : S377-383, 2007.

2. 学会発表

- 1) Uegaki S, Tanaka A, Takikawa H, et al : Genetic association of Vitamin D receptor polymorphisms with progression of primary biliary cirrhosis in Japan. Digestive Disease Week. Washington DC, 2007.
- 2) 田中篤, 上垣佐登子, 三神昌樹, 他 : Vitamin D Receptor遺伝子多型と原発性胆汁性肝硬変の疾

患感受性・進行度との関連. 第43回日本肝臓学会
総会. 東京, 2007.

- 3) Tanaka A, Shibuya A, Nezu S, et al : Genetic
association of Vitamin D receptor polymorphisms
with clinical features of primary biliary cirrhosis in
Japan. 13th International Congress of Mucosal
Immunology. Tokyo, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

③PSCの全国疫学調査

A. 研究目的

従来, 原発性硬化性胆管炎 (Primary sclerosing
cholangitis; PSC) は比較的本邦にはまれな疾患と考え
られていたが, 近年は増加傾向にあると推定されてい
る。本調査では, 特定疾患の疫学に関する研究班によ
る疫学調査により, PSCの本邦における有病率を推定
することを目的とする。

B. 研究方法

本研究では全国の施設 (内科, 小児科, 消化器内科)
に調査用紙を送付し, PSC患者の有無およびその臨床
像について調査を行なっている。調査の実施は, 札幌
医科大学公衆衛生学 森満教授および自治医科大学公
衆衛生学 中村好一教授 (特定疾患の疫学に関する研
究班 全国疫学調査事務局) により行われている。
現在までの調査の経過は, 2007年3月に一次調査用紙
の発送開始, 2007年5月に一次調査の結果について督
促, 2007年5月平行して二次調査用紙の発送開始,
2007年11月二次調査終了に伴い礼状を発送している。
(二次調査終了)。2007年12月末現在で一次調査の集計
終了, 現在二次調査集計中である。

C. 研究結果一次調査の結果を下記に示す。

抽出対象施設数 : 9086施設
抽出施設数 : 1910施設 (抽出率 : 21%)
回収施設数 : 1355施設 (回収率 : 71%)
回答患者総数 : 415人
推定患者総数 : 1211人 (95%CI; 774-1648)
男性 513人 (95%CI; 406-620)
女性 698人 (95%CI; 302-1095)

E. 結 論

本研究により, 本邦のPSC患者総数は1211人 (男性
513人, 女性698人) であると推定された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

高齢発症の硬化性胆管炎の病態

分担研究者 小俣 政男 東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授

研究要旨：原発性硬化性胆管炎（PSC）の平均発症年齢は40歳であるが、実際は小児から老人に至るまでPSCの発症は認められる。若年発症と高齢発症の病態の差異を検討した報告はこれまでになく、今回、自験例の28例のPSCを若年群18例（50歳未満発症）、高齢群10例（50歳以上発症）に分け、両群の比較検討を行った。高齢群では血清IgE高値例が多く（若年群 1/10vs高齢群 7/8, $P=0.0029$ ）認められた。また、肝不全死に至る例、移植や持続ドレナージを要する例が高齢群では少なかった（若年群10/18vs高齢群 1/10, $P=0.041$ ）。若年群と高齢群の臨床病態には差があるように考えられ、異なる病因が関与している可能性が示唆された。

共同研究者

平野 賢二 東京大学大学院医学系研究科
消化器内科学 助教

A. 研究目的

若年発症のPSCと高齢発症のPSCに臨床病理学的に差異が認められるか否かを検討する。

B. 研究方法

2006年12月までに当院で原発性硬化性胆管炎（PSC:primary sclerosing cholangitis）と診断された28例の患者を今回の検討の対象とした。PSCの診断は2003年に発表されたMayo clinicの診断基準に従った。但し、血清IgG4上昇を特徴とし、しばしば自己免疫性膵炎に合併するとされるIgG4関連硬化性胆管炎は除外している。28例のPSC患者を50歳以上で発症した高齢群10例と50歳未満で発症した若年群の2群に分け、合併疾患、胆管の罹患部位、血液学的所見（主として免疫学的項目）、予後の比較を行った。予後については制御不能な黄疸を呈し、肝移植や持続ドレナージ（経皮経肝胆道ドレナージや内視鏡的胆道ドレナージ）が必要と考えられる病態を重症と定義し、重症化の頻度について検討した。

C. 研究結果

PSC患者の臨床的特徴は(表1)にまとめた。若年群は男性11例、女性7例、平均発症年齢は30歳（12-48歳）であった。高齢群は男性3例、女性7例であり、平均発症年齢は66歳（52-79歳）であった。潰瘍性大腸炎の合併が若年群で6例、高齢群で1例認められた（6/18vs1/10, $P=0.364$ ）。クローン病やベーチェット病の合併は両群で1例もみられなかった。このほか、胆嚢結石の合併が若年群5例、高齢群3例で認められ、また胆管結石の合併も若年群5例、高齢群3例で認められた。胆管罹患部位分布（下部/中上部/肝門部/肝内）は若年群で8/12/16/18例、高齢群で4/6/8/10例であり、胆管罹患部位に両群で殆ど差はなかった。血液所見の結果は(表1)および(表2)にまとめた。IgA

（正常上限410mg/dl）、IgG（1700mg/dl）、IgM（220mg/dl）、IgG4（134mg/dl）の高値例の頻度、および抗核抗体陽性率は両群で差は認めなかった。しかしながらIgE（170IU/ml）高値例は高齢群で有意に多かった（1/10vs7/8, $P=0.0029$ ）。IgG、IGM、IgA、IgG4の平均値は両群で有意差は認めなかったものの、IgGが高齢群で、IgMが若年群でやや高い傾向が見られた。IgEは平均値で見ても高齢群が高かった。好酸球上昇は若年群3例、高齢群4例で認められ、高齢群のうち2例はHypereosinophilic syndrome（HES）の診断がなされていた。

経過中に重症化したのは若年群で10例、高齢群で1例であり、若年群で多く見られた（ $P=0.041$ ）。肝内胆管癌は若年群の2例のみに認められた。若年群において3例が死亡し、1例が1年以内に癌死する見込みであるが、高齢群の死亡例は1例のみである。

D. 考察

PSCが高齢者に発症するという事は、本邦ではよく知られているものの、海外においては報告がない。したがって、高齢PSC患者を若年PSC患者と同列に扱ってよいかはいささかの疑問が残る。若年、高齢のPSCの差異を示すことができればPSCの分類において役に立つものと考えられ、本研究を行った。今回の検討でもっとも印象的であったのは高齢群で圧倒的にIgE高値例が多かったことである。HESに合併するPSC症例においてIgEが高値を示すことは、以前に報告されているが、今回はHESの合併のある2例を除いてもIgE高値は高頻度（5/6）に認められた。これは両群で異なる病因の存在を疑わせるものであり、高齢者PSCにおいてはI型アレルギーの機序が関与しているのかもしれない。従来からIgMがPSCで高値をとりうるという報告はあったが、今回の検討ではIgMは若年群で高い傾向にあり、これも若年群、高齢群における病因の違いに由来する可能性があると思われる。

胆管罹患部位については当初、高齢群の方が罹患範囲が狭く、そのために予後が良くなるという推測をしていたが、そのような推測は裏付けることはできなかった。

た。

重症化例が高齢群では1例であったので、高齢群の方が予後の良い可能性があるが、経過観察期間が高齢群において短いため(110 vs 51ヶ月)、単純比較は難しく、さらに経過観察を続ける必要がある。ステロイド治療は高齢PSCの3例(うち2例はHES合併)で行われていた。HES合併患者においては肝機能の増悪が防がれている印象はあったものの、胆管狭窄像の改善は認められず、他の1例においては肝機能、画像所見とも改善しなかった。このため高齢者PSCに対してのステロイドの有効性については懐疑的である。少なくともIgG4関連硬化性胆管炎に対するような良好な効果は期待できないと考えられる。

本研究は後ろ向き研究であるゆえ、フォローアップが十分でない患者がいたり、血液検査の欠損例があるなどの問題がある。また、経過観察期間が若年、高齢群異なる点も問題であるが、特に高齢者においては真の発症時期を確定すること自体が難しいという問題もあると思われた。

E. 結 論

今回の検討および従前の報告から、高齢者のPSCの特徴は①潰瘍性大腸炎の合併が少ない②IgEが高い③IgMが高くない④予後が良い、といったことが挙げられる。本研究は小規模なものであり、大規模の患者集団において、これらの知見が正しいか否かを検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

- 1) 平野賢二, 多田稔, 小俣政男: 若年発症および中高年発症の原発性硬化性胆管炎の比較検討. 第94回日本消化器病学会総会. 福岡, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

表1 Clinical features of PSC patients

Patients with onset age below 50 years

Patients	Onset age	Gender	Ulcerat colitis	Affected portion biliary				ANA (≥80)	IgA	IgG	IgM	IgG ₄	IgE	Eosinophils (>500/μl)	Progression to severe	Latest status
				lower CBD	middle to upper CBD	hilus	IHBD									
1	12	F	+	-	+	-	+	-	943	1947	155	52.2		-	+	Death from recurrence after LLT
2	12	M	+	+	+	+	+		365	2636	460	105.0	290	-	+	Uncontrollable jaundice
3	15	M	+	+	+	+	+	-	369	2884	400	317.0		-	+	OLT
4	18	M	-	+	+	+	+	+	298	2480	175		167	-	+	OLT CCC
5	22	M	+	+	+	+	+	-	841	1930	114	18.0	9	-	+	(demonstrate ram)
6	23	F	-	-	-	+	+	-	280	1425	275	9.6	141	-	-	Stable
7	20	M	-	-	-	+	+	-						-	-	Stable
8	25	F	-	+	+	+	+	-	415	1693	419			-	+	OLT
9	28	F	-	+	+	+	+	-	351	1015	203			-	+	Death from CCC
10	33	F	+	-	+	+	+	-	388	1121	236	26.0	17	+	-	Stable
11	35	M	-	+	+	+	+	-	240	1429	59	27.4	120	-	-	Stable
12	42	F	-	+	+	+	+	-	195	1282	190	35.0	39	+	-	PTBD
13	42	M	-	-	+	+	+	-	290	1771	101	157.0			+	Stable
14	42	M	-	-	-	+	+	-	126	749	43	10.1	2	-	-	Stable
15	42	F	-	-	-	+	+	-	536	2607	174	99.0		-	-	OLT
16	43	M	-	-	-	-	+	-	432	1298	103	73.2		-	+	Death from liver failure
17	44	M	+	-	+	+	+	-	390	1505	134	82.8	37	-	+	EBD
18	48	M	-	-	-	+	+	-	222	1534	125	16.2	39	-	-	Stable

Patients with onset age above 50 years

Patients	Onset age	Gender	Ulcerat colitis	Affected portion biliary				ANA (≥80)	IgA	IgG	IgM	IgG ₄	IgE	Eosinophils (>500/μl)	Progression to severe	Latest status
				lower CBD	middle to upper CBD	hilus	IHBD									
19	52	F	-	-	-	+	+	-	181	2712	101	67.8	681	+	-	Stable
20	56	F	-	+	+	-	+	-	682	1957	137	18.5		-	-	Stable
21	58	M	-	+	-	+	+	-	323	2111	60	213.0	1202	-	-	Stable
22	60	F	-	-	-	-	+	-	212	3229	249	78.0	320	+	-	Stable
23	62	M	+	-	-	+	+	-	374	3760	256	439.0	1900	+	-	Stable
24	69	F	-	-	+	+	+	-	159	1640	119	12.0	401	-	+	PTBD
25	71	M	-	-	+	+	+	-	485	1509	103	67.3		-	-	Stable
26	73	F	-	+	+	+	+	-	234	1884	88	99.0	584	-	-	Stable
27	75	F	-	+	+	+	+	-	235	1381	24	27.0	167	+	-	Stable
28	79	F	-	-	+	+	+	-	224	1707	52	64.0	1457	-	-	Stable

表2 血液検査所見

異常高値の頻度	若年群	高齢群	P
IgA	5/17	2/10	0.678
IgG	7/17	7/10	0.237
IgM	5/17	2/10	0.678
IgG ₄	2/17	2/10	0.613
IgE	1/10	7/8	0.0029
好酸球上昇	3/18	4/10	0.208
平均値	若年群	高齢群	P
IgA	393	311	0.152
IgG	1724	2189	0.100
IgM	198	119	0.083
IgG ₄	73	109	0.425
IgE	86	839	0.010

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

生体肝移植後PSC再発のリスク調査

研究協力者 江川 裕人 京都大学医学部附属病院 臓器移植医療部 准教授

研究要旨：原発性硬化性胆管炎（PSC）は生体部分肝移植後に高率に再発し、再発後の進行も速く短期間にグラフト不全となる。京都大学にて生体肝移植が行われたPSC症例30例について、肝移植後の再発またはグラフト不全に関与する因子についての検討を行った。多変量解析の結果、PSC再発に関しては、周術期のサイトメガロウイルス感染症、術後1年以内の胆管吻合部合併症、血縁ドナーの3点が、グラフト不全に関しては、唯一年齢が低いことがリスクファクターであることが明らかとなった。

A. 研究目的

原発性硬化性胆管炎（PSC）の生体肝移植後の再発とグラフト不全のリスクファクターを明らかにする。

B. 研究方法

京都大学にて生体肝移植が行われたPSC症例30例について、移植後の再発ならびにグラフト不全に関与する因子を、log-rank testを用いた単変量解析、Cox regression modelを用いた多変量解析にて検討した。

C. 研究結果

PSC再発の関与する因子として、単変量解析では1. 29歳以下であること、2. 周術期サイトメガロウイルス感染症、3. 血縁ドナー、4. ドナーHLA-DR15陽性、5. 術前MELDスコア22以上、の5点が、多変量解析では1. 周術期サイトメガロウイルス感染症、2. 血縁ドナー、3. 術後胆管吻合部合併症の3点がリスクファクターであることが明らかとなった。また、グラフト不全に関与する因子としては、年齢が低いことが単変量、多変量解析ともにリスクファクターとして明らかとなった。

D. 考察

PSCの肝移植後再発とグラフト不全のリスクファクターが明らかとなった。これらのリスクファクターを考慮に入れてPSCに対する肝移植適応の決定ならびに術後管理を行うことが、肝移植後成績の向上に重要であると考えられる。また、これらの結果から、PSCの病態として遺伝的素因と環境要因の両方が関与していることが示唆された。

E. 結論

PSCの肝移植成績を向上させるためには、ドナーは可能であれば非血縁ドナーを選択すること、術後胆管吻合部合併症を防止すること、周術期のサイトメガロウイルス感染症を予防することが重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
ヨーロッパ移植学会 プラハ 2007年9月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

III-3. 劇症肝炎分科会

30. ①劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF:late onset hepatic failure) の全国集計 (2006年) 83
②劇症肝炎に対する組換えヒト肝細胞増殖因子 (rh-HGF) の第 I / II 相臨床試験 95
鹿児島大学大学院医歯総合研究科健康科学専攻人間環境学講座 消化器疾患・生活習慣病学 教授 坪内 博仁
31. 臨床調査個人票に基づく劇症肝炎の臨床疫学像 97
札幌医科大学医学部 公衆衛生学教室 教授 森 満
32. 小児劇症肝炎 (急性肝不全) の全国調査に基づく治療ガイドライン作成の検討 105
国立成育医療センター 病院長 松井 陽
33. ①劇症肝炎の診断基準: プロトロンビン時間の扱いに関する検討 110
②劇症肝炎, 急性肝不全の概念の改変
③肝移植適応ガイドラインの改訂
埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 教授 持田 智
34. 肝性脳症モデルにおける脳内神経性アミノ酸のリアルタイム解析 114
山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学 教授 坂井田 功
35. G-CSFの肝再生抑制効果: IL-1 β の役割 117
岐阜大学医学部 腫瘍制御学講座消化器病態学分野 教授 森脇 久隆
36. 急性肝障害劇症化の予知・予防に関するプロスペクティブスタディー 120
岩手医科大学 第一内科 教授 鈴木 一幸
37. 肝再生不全に対する低アディポネクチン血症の関与-その脂肪酸代謝の障害について 125
大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授 林 紀夫
38. 劇症肝不全の成因に関する臨床研究 (II) 128
順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 教授 市田 隆文
39. ラミブジン導入以降のB型重症肝炎の診断と治療 130
昭和大学藤が丘病院 消化器内科 教授 与芝 真彰
40. 劇症肝炎に対する生体肝移植の現状と今後の展開 133
九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学 教授 前原 喜彦
41. 劇症肝炎に対する生体部分肝移植 135
日本赤十字社医療センター 院長 幕内 雅敏

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

①劇症肝炎及び遅発性肝不全（LOHF:late onset hepatic failure）の全国集計（2006年）

分担研究者：坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯総合研究科健康科学専攻人間環境学講座 消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨：全国544施設を対象としたアンケート調査により、2006年に発症した劇症肝炎73例（急性型37例、亜急性型36例）、LOHF 1例を集計し、その患者背景、臨床像、予後および治療法を解析した。性別では急性型は男性、亜急性型は女性に多くみられた。患者平均年齢は急性型46歳、亜急性型56歳で、亜急性型は昨年に比べ高齢化し、急性型と亜急性型の年齢差が大きくなった。LOHFは56歳女性の1例のみであった。生活習慣病などの基礎疾患を有する症例の割合は、急性型43%、亜急性型56%、薬物歴を有する症例の割合はそれぞれ51%、64%でいずれも高率であった。成因はウイルス性が全体の46%を占めており、その内訳はB型（37%）が最多であった。B型では急性感染例（19%）、キャリア例（8%）、判定不能例（10%）の割合で、急性感染例は急性型、キャリア例は亜急性型の割合が高率であった。急性型に限定するとウイルス性は65%を占めていたが、そのほとんどはB型（49%）でその他はA型5例、E型が1例と少数であった。一方、亜急性型ではウイルス性は28%で、E型1例のほかは全例B型（25%）であった。成因不明例は急性型の22%、亜急性型の42%を占め、全体では31%に相当した。また、薬物性は急性型の5%、亜急性型の11%、全体で8%、自己免疫性例は急性型の8%、亜急性型の19%を占め、LOHF 1例を含めて全体では15%に相当した。肝移植非実施症例における救命率は急性型50%、亜急性型13%で、LOHF 1例も救命されなかった。肝移植実施例は急性型7例（19%）、亜急性型12例（33%）であり、これらも含めた救命率は、急性型57%、亜急性型31%であった。成因と予後との関連では亜急性型全体が予後不良であったが特にB型キャリア例は救命例がなかった。このB型キャリア6例中4例は免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化症例で、発症前のHBs抗原陰性が4例存在し、いわゆるde novo B型肝炎例と思われた

共同研究者

桶谷 真 鹿児島大学大学院医歯総合研究科健康科学専攻
人間環境学講座 消化器疾患・生活習慣病学
講師
井戸 章雄 鹿児島大学大学院医歯総合研究科健康科学専攻
人間環境学講座 消化器疾患・生活習慣病学
准教授
宇都 浩文 鹿児島大学大学院医歯総合研究科健康科学専攻
人間環境学講座 消化器疾患・生活習慣病学
講師

アルコール性肝疾患3例、1歳以下2例、代謝異常1例、データ不足2例）を除外し、74例を対象に患者背景、成因、合併症、臨床検査成績、治療法及び予後に関する解析を行った。

C. 研究成果

1. 患者背景と予後（表1）

74例のうち、劇症肝炎は73例（急性型37例、亜急性型36例）、LOHFは1例であった。急性型は男性の割合が高く、亜急性型は女性の割合が高かった。患者平均年齢は急性型46歳、亜急性型56歳で、昨年に比べ急性型は若年化、亜急性型は高齢化の傾向がみられ、両型の年齢差がひろがった。¹⁾²⁾ LOHF 1例は56歳女性であった。

HBVキャリアは劇症肝炎急性型の8%、亜急性型6%を占めていた。また、生活習慣病、悪性腫瘍、精神疾患などの基礎疾患を有する症例は、急性型43%、亜急性型56%、薬物歴を有する症例は急性型51%、亜急性型64%に達しており、いずれも例年同様高率であった。投与されている薬物としては、消化器疾患治療薬（13例）、循環器疾患治療薬（13例）、抗炎症薬（10例）、抗菌薬など（10例）が多かったが、代謝疾患治療薬（16例）、精神疾患治療薬（13例）の増加が見られた。健康食品ないしサプリメント（9例）、漢方製剤（2例）なども認められた。

肝移植非実施例における救命率は、劇症肝炎全体では33%であり、急性型50%、亜急性型13%と亜急性型の救命率が急性型と比べ有意に低率であり、例年と比

A. 研究目的

平成18年度より本研究班劇症肝炎分科会のワーキンググループ1で作成した新たな調査票を用いて劇症肝炎、LOHFの全国調査を実施している。本年度は2006年の発症例を対象に全国調査を実施し、解析を行った。

B. 対象と方法

日本消化器病学会及び日本肝臓学会の評議員が所属する544施設を対象に1次調査を行い、2006年に発症した劇症肝炎およびLOHFの症例数を調査した。253施設（47%）から回答があり、53施設に117の該当例が存在することが判明した。これらを対象に2次調査を実施し、43施設（81%）から106症例が登録された。データに不明な点のあった56例（35施設）に対しては3次調査を行い、47例（31施設）から回答を得た。これらのうち15例（中毒性肝障害3例、自己免疫性慢性肝炎2例、B型慢性肝疾患1例、C型慢性肝疾患1例、

べても亜急性型の予後がきわめて不良であった。¹²⁾ 肝移植は急性型7例、亜急性型12例で実施され、これら症例も含めた救命率は劇症肝炎全体44% (急性型57%, 亜急性型31%), LOHF 0%であった。

2. 成因と予後 (表2, 3)

ウイルス性症例は全体の46%を占めており、その比率は急性型(65%)が最も高く、以下亜急性型(28%)の順であった。ウイルス性は大部分がB型であり、急性型の49%を占め、その内訳は急性感染例が35%、キャリア例が3%であった。一方、亜急性型では25%を占め、急性感染例は1例(2.8%)のみでキャリア例が13.9%を占めた。B型キャリア6例中4例は悪性リンパ腫をはじめとする血液悪性疾患に対する免疫抑制・化学療法後のHBV再活性化例であった。また4例中3例は発症前HBs抗原陰性でうち1例はHBc抗体陽性であり、いわゆるde novo B型肝炎例と考えられた。過去2年間と比較すると、2004年は悪性リンパ腫に対する化学療法後のHBV再活性化はB型キャリア例8例中1例のみであったのに対し、2005年ではR-CHOP後のHBV再活性化例がB型キャリア例10例中4例に見られ、リツキシマブとステロイド併用がHBV再活性化のリスク要因となっていると考えられた。またHBs抗原陰性からのde novo B型肝炎例も、2005年では1例であったのに対し2006年では3例と増加していた。B型以外のウイルス性は急性型ではA型5例、E型1例、亜急性型ではE型1例であった。ウイルス性以外では薬物性が8%、成因不明例が31%みられた。薬物性は急性型より亜急性型でその比率が高かった。成因不明例は亜急性型で多く42%を占めていた。薬物性6例は循環器薬、甲状腺ホルモン剤、抗癌薬、健康食品、ホルモン剤、血糖降下剤によるものであった。自己免疫性例は急性型3例、亜急性型7例、LOHF 1例で全体で11例(15%)を占め、昨年よりやや高率であった。

成因と予後の関連をみると、B型急性感染例の急性型は内科的治療で55%が救命されたが、亜急性型では救命例はなかった。一方、免疫抑制療法・化学療法によるHBV再活性化症例4例をふくむB型キャリア例は急性型1例、亜急性型5例とも救命例はなく、その予後は極めて不良であった。薬物性例では内科的治療の救命例はなかった。成因不明例の急性型の救命率が40%であったのに対し、亜急性型では25%と低率であった。自己免疫性例は急性型、亜急性型それぞれ33%、25%の救命率でいずれも低率であった。

3. 肝性脳症出現時の身体所見、画像所見及び血液検査成績

劇症肝炎、LOHF全体では、昏睡Ⅱ度出現時に96%で黄疸がみられた(表4)。全身性炎症性症候群(SIRS: systemic inflammatory response syndrome)の診断基準による高熱または低熱の体温変動が40%、頻脈が38%、呼吸促迫が34%で観察された。羽ばたき振戦は88%で、腹水が62%、肝濁音界消失52%、肝性口臭が51%、下腿浮腫が38%で観察された。体温変動例

は昨年より増加し、呼吸促迫は昨年とほぼ同率であった。腹水と下腿浮腫は急性型に比して亜急性型で有意に高率であった。頻脈、呼吸促迫は急性型では肝移植非実施の救命例に比し死亡例では有意に高率であった。

腹部超音波またはCT検査における肝萎縮は、急性型の54%、亜急性型の79%、LOHFの1例で観察され、亜急性型は急性型に比して高率であった(表5)。また急性型の肝移植非実施の救命例に比して、死亡例では肝萎縮が高率に認められた。

血液検査成績では亜急性型は急性型に比して、総ビリルビン、直接ビリルビン濃度が高値、血清トランスアミナーゼ、赤血球数、血小板数が低値であった(表6)。劇症肝炎では肝移植非実施の救命例に比して死亡例では、血清総ビリルビン濃度が高値で、PT(%)が低値であった。また移植例では肝移植非実施の救命例に比して総ビリルビン濃度が高値、D/T比、CRPが低値、死亡例に比してアルブミン濃度が高値、D/T比、BUN、CRNN、CRPが低値であった。

4. 合併症

劇症肝炎およびLOHF全体における合併症の頻度は、腎不全36%、感染症35%、DIC30%の順で高かった。以下消化管出血14%、脳浮腫10%、心不全7%であった(表7)。脳浮腫の頻度は亜急性型に比し急性型で高値であった。全体では消化管出血の頻度は移植例では死亡例に比して低率であった。また腎不全、DICの頻度は死亡例が肝移植非実施の救命例や肝移植例に比して、有意に高率であった。

合併症の数と予後の関連を検討したところ(表8)、合併症の認められない症例は62%が救命されたが、合併症数が増加するに従って救命率は低下した。特に、急性型で合併症数が2以上の症例では内科的治療による救命率が20%以下であった。また亜急性型では合併症数に関わらず、救命率が低かった。

5. 治療法

劇症肝炎、LOHF全体では大部分の症例で血漿交換と血液濾過透析による人工肝補助が実施されていた(88%および81%)。副腎皮質ステロイドや抗凝固薬はそれぞれ72%、46%で投与されていた(表9)。成因に対する治療や肝庇護療法は、急性型の22%、亜急性型の39%、LOHF 1例で、昏睡出現前から実施されていた(表10)。一方、人工肝補助が昏睡出現前から実施された症例は急性型8%、亜急性型20%であり、それぞれ43%、33%は昏睡出現日に開始されていた。

B型27例のうちラミブジンが投与されたのは23例で、エンテカビルが投与された1例と合わせ、計24例(89%)で核酸アナログが投与されていた。うち急性感染例は12例(86%)、キャリア例は6例(100%)、判定不能例6例(86%)であった。キャリア例6例中5例は核酸アナログ投与にも関わらず全例が死亡した。またR-CHOP後に発症したHBV再活性化例はラミブジンの予防投与終了後2ヶ月で発症したものであった(表3)。自己免疫性症例は11例中10例でパルス療法を

主とする副腎皮質ステロイドが投与されていたが、生存例は2例のみで移植例3例のほかはいずれも死亡した(表11)。

肝移植の適応は、急性型65%、亜急性型89%及びLOHF1例で検討され、計19例で生体部分肝移植が実施された(表12)。肝移植が実施された頻度は、急性型が19%、亜急性型33%であった。肝移植適応の決定に急性肝不全研究会の肝移植適応ガイドライン(日本急性肝不全研究会:1996年)を用いた症例は、急性型が62%、亜急性型69%、LOHF1例であった³⁾。また、昏睡出現から肝移植を実施するまでの期間が4日以内であったのは、肝移植実施例の63%であった(表13)。肝移植非施行の55症例を対象に、肝移植適応ガイドラインの有用性を検討した。亜急性型はⅡ度以上の昏睡出現時の正診率が88%、5日後の再評価時が87%であり、急性型はⅡ度以上の昏睡出現時の正診率が78%、5日後の再評価では79%といずれも昨年と比べ正診率が高かった(表14、15)。

D. 考 察

2006年の症例では亜急性型は昨年とほぼ同数であったが急性型とLOHF例が少なかった。また発症平均年齢は昨年と比べ急性型が低下、亜急性型が上昇し、両型間での年齢差が大きくなった。また、基礎疾患を有する割合は両型で約40~50%、薬物歴は50~60%以上にみられ、いずれも例年同様高率であった。薬物の内訳も抗炎症薬、抗菌薬、精神疾患、循環器疾患、消化器疾患治療薬が多くみられたが、昨年と比べ代謝疾患治療薬の服用が多く見られた。成因別ではウイルス性が46%を占め、その大部分がB型であったがいずれも全体に占める割合は昨年より低下していた。B型では急性感染例(19%)がキャリア例(8%)より多くみられたが、例年と比べると亜急性型のB型急性感染例の減少が見られた。B型以外ではA型5例、E型2例が登録された。昨年まで減少傾向であったA型、E型はやや増加がみられた。薬物性例は全体の8%でほぼ例年と同率であった。成因不明例は全体の31%を占め、昨年より増加していた。自己免疫性例は15%で、亜急性型での割合が高く、昨年同様やや増加傾向であった。

成因と予後との関連を検討すると、急性型ではB型急性感染例以外の救命率が低く、亜急性型では全ての病型で予後不良であったが特にB型キャリア例の内科的治療による救命率が極めて低かった。例年と比べてもB型キャリア例の救命率の低下が明らかであった。これは昨年引き続きB型キャリア例での免疫抑制・化学療法後のHBV再活性化症例が増え、救命率を引き下げたものと推測される。原因としてリツキシマブ・ステロイド併用療法や化学療法後の骨髄移植例など強力な免疫抑制・化学療法の出現が高リスク要因となっていた。また発症前HBs抗原陰性、HBc抗体またはHBs抗体陽性のde novo B型肝炎例も増加傾向にあった。de novo B型肝炎の全国調査でも悪性リンパ腫に対するリツキシマブを用いた化学療法が高リスク要因で、劇症化率が高く予後不良であることが報告さ

れており、今後も増加が予想され注意が必要である。B型に対しては全体の89%でラミブジンまたはエンテカピルの核酸アナログ投与が行われており、治療開始時期も脳症発現前から投与されている例が多かったが、これらが必ずしも予後の改善につながっていなかった。特に免疫抑制・化学療法後に発症するHBV再活性化症例では、肝炎発症後にラミブジン治療を開始しても劇症化を必ずしも阻止できていないことから、今後は予防投与や肝炎発症前の早期投与を目指した治療指針の確立が必要と思われた。劇症肝炎分科会のワーキンググループ1,2では厚労省の「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班と合同でワーキンググループ委員会を開催し、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎に対する診療ガイドライン案」を作成した。

生体部分肝移植に関しては2006年の症例では、全体の26%で肝移植が実施され、昨年と比べ移植率は上昇し、その比率は急性型で19%、亜急性型で33%に達していた。また昏睡出現から肝移植を実施するまでの期間は、短縮化の傾向があり、2006年は63%が昏睡出現4日以内であった。一方、肝移植適応ガイドラインに関しては、昨年より昏睡出現時および5日後の再評価とも正診率は昨年を上回っていた。昏睡出現時の身体所見に関する検討では、亜急性型では腹水、下腿浮腫など低蛋白や低栄養に起因する所見が急性型に比べ高率に認められた。SIRSの指標である頻脈と呼吸促進は急性型で救命例に比し死亡例で高くなっており、今後短期予後予測に有用と思われる⁴⁾。肝萎縮に関しては、亜急性型が急性型より高頻度であり、急性型でも死亡例で高率に観察された。ほとんどが腹部エコー検査、CT検査による判断であるが、今後はCT volumetryでの評価を含め更に検討が必要であると思われた。また合併症に関しては、これまでの報告と同様、感染、腎不全、DICの合併が高率で、それらが予後と密接に関連していた。特に急性型では合併症が2つ以上の場合が救命率は低率であった。ただ亜急性型については合併症数に関わらず全体的に救命率が低値であった。亜急性型については合併症対策だけでなく、成因に対するより効果的な治療が必要であると思われた。

E. 結 論

2006年の全国調査においては、B型急性感染例、キャリア例の減少とともにB型キャリア例に占める免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化例の割合が増し、これまでより予後不良の劇症化例が多くみられた。これらが特に亜急性型の救命率の低下に関係しているものと思われた。また2005年に引き続き自己免疫性例の増加などその実態は徐々に変遷がみられている。B型キャリア例だけでなく、自己免疫性例、薬物性例、成因不明例での予後も依然不良であった。今後は成因不明例の更なる原因解明や免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化に対する核酸アナログの予防投与、早期投与など新しい診断、治療体系の確立が今後の課題であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

(参考文献)

- 1) 坪内博仁, 桶谷真: 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (2005年). 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成18年度 総括・分担研究報告書, 90-100, 2007.
- 2) 坪内博仁, 桶谷真: 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (2004年). 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成17年度 総括・分担研究報告書, 61-69, 2006.
- 3) 杉本潤一, 内藤智雄, 石木佳英, 他: わが国における劇症肝炎の予後予測と肝移植の適応に関する多施設研究: 日本急性肝不全研究会. 1996年肝移植適応ガイドライン策定の経緯. 肝臓 42: 543-556, 2001.
- 4) 清澤研道, 梅村武司, 熊田博光: 日本肝臓学会認定施設. 免疫抑制・化学療法中に発生するde novo B型急性肝炎の発症機序の検討. 厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業「B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」平成18年度 総括・分担研究報告書, 30-32, 2007.

表1 劇症肝炎, LOHFの背景因子と予後

	急性型 (n= 37)	亜急性型 (n=36)	LOHF (n= 1)
男:女	20:17	15:21	0:1
年齢	45.7 ±15.5 ^a	55.8 ±13.6 ^{**}	56
HBV carrier (%)	8.1 (3/37)	5.6 (2/36)	0 (0/1)
基礎疾患 ^b (%)	43.2 (16/37)	55.6(20/36)	100 (1/1)
薬物歴(%)	51.4 (19/37)	63.9 (23/36)	100 (1/1)
救命率(%)	内科治療	50.0 (15/30)	0 (0/1)
	肝移植	85.7 (6/7)	—
	全体	56.8 (21/37)	30.6 (11/36) *

^a 平均±標準偏差, ^b HBV carrier を含まない: 生活習慣病, 悪性疾患, 精神疾患など

*p<0.05 and **p<0.01 vs 急性型 by Student's *t*-test or Fisher's exact tests.

表2 劇症肝炎, LOHFの成因と予後

()は疑診例	急性型 (n=37)								亜急性型 (n=36)							
	全体		転帰				救命率(%)		全体		転帰				救命率(%)	
	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体
ウイルス性	24	64.9	12	9	3	0	57	63	10	27.8	0	9	1	0	0	10
A型	5	13.5	3	2	0	0	60	60	0	0	0	0	0	0	0	0
B型	18	48.6	8	7	3	0	53	61	9	25.0	0	8	1	0	0	11
急性感染	13 (9)	35.1	6 (4)	5 (3)	2 (2)	0	55	62	1	2.8	0	1	0	0	0	0
キャリア	1 (1)	2.7	0	1 (1)	0	0	0	0	5 (4)	13.9	0	5 (4)	0	0	0	0
判定不能	4	10.8	2	1	1	0	67	75	3	8.3	0	2	1	0	0	33
C型	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E型	1	2.7	1	0	0	0	100	100	1	2.8	0	1	0	0	0	0
その他(EBV)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自己免疫性	3 (2)	8.1	1	2 (2)	0	0	33	33	7 (5)	19.4	1	3 (2)	2 (2)	1 (1)	25	43
薬物性	2	5.4	0	1	0	1	0	0	4	11.1	0	3	1	0	0	25
成因不明	8	21.6	2	3	3	0	40	63	15	41.7	2	6	4	3	25	40
評価不能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	37	100	15	15	6	1	50	57	36	100	3	21	8	4	13	31

	LOHF (n=1)								全体 (n=74)							
	全体		転帰				救命率(%)		全体		転帰				救命率(%)	
	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体
ウイルス性	0	0	0	0	0	0	0	0	34	45.9	12	18	4	0	40	47
A型	0	0	0	0	0	0	0	0	5	6.8	3	2	0	0	60	60
B型	0	0	0	0	0	0	0	0	27	36.5	8	15	4	0	35	44
急性感染	0	0	0	0	0	0	0	0	14 (9)	18.9	6 (4)	6 (3)	2 (2)	0	50	57
キャリア	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (4)	8.1	0	6 (4)	0	0	0*	0*
判定不能	0	0	0	0	0	0	0	0	7	9.5	2	3	2	0	40	57
C型	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E型	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2.7	1	1	0	0	50	50
その他(EBV)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自己免疫性	1	100	0	1	0	0	0	0	11 (8)	14.9	2	6 (5)	2 (2)	1 (1)	25	36
薬物性	0	0	0	0	0	0	0	0	6	8.1	0	4	1	1	0	17
成因不明	0	0	0	0	0	0	0	0	23	31.1	4	9	7	3	31	48
評価不能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	1	100	0	1	0	0	0	0	74	100	18	37	14	5	33	43

*p<0.05 and vs 急性感染 by Fisher's exact tests.

表3 B型キャリア症例における背景と治療

(2005年)

ラミブジンはB型症例の83.7%(36/43)で投与

急性感染例92.0%(23/25), キャリア例80%(8/10), 判定不能例62.5%(5/8)

年齢性	病型	転帰	基礎疾患	薬物療法 その他	発症前 HBs抗原 /Hbc抗体	治療内容	核酸アナログ開始日
47 F	急性	死亡	統合失調症	抗精神病薬	+ / 不明	LMV	0日
68 M	急性	死亡	なし	なし	+ / 不明	LMV+PSL	4日
66 F	急性	死亡	気管支喘息	なし	不明	—	—
50 F	亜急性	生存	乳がん	便秘薬	+ / 不明	LMV+PSL+ CyA	30日
43 F	亜急性	死亡	なし	なし	+ / 不明	LMV+PSL	-28日
63 F	亜急性	死亡	脳動脈瘤	抗てんかん薬	+ / 不明	LMV+PSL+ IFN	-6日
48 M	亜急性	死亡	悪性リンパ腫	R-CHOP	+ / 不明	PSL	—
63 M	亜急性	死亡	悪性リンパ腫	R-CHOP	- / +	不明	不明
65 M	亜急性	死亡	悪性リンパ腫	R-CHOP	+ / 不明	LMV+PSL+ IFN	-8日
66 F	LOHF	生存	悪性リンパ腫	R-CHOP	+ / 不明	LMV+PSL	-52日

(2006年)

ラミブジンはB型症例の88.9%(24/27)で投与(エンテカビル1例含む)

急性感染例85.7%(12/14), キャリア例100%(6/6)(エンテカビル1例), 判定不能例85.7%(6/7)

年齢性	病型	転帰	基礎疾患	薬物療法 その他	発症前 HBs抗原 /Hbc抗体	治療内容	核酸アナログ開始日
38 M	急性	死亡	なし	なし	+ / 不明	LMV+PSL+ IFN+CyA	-2日
40 M	亜急性	死亡	悪性リンパ腫	R-CHOP (LMV予防投与終了後 2ヶ月で発症)	+ / 不明	LMV	-35日
61 F	亜急性	死亡	CLL	フルダラビン、PSL	- / +	LMV	1日
62 M	亜急性	死亡	高血圧	フロモックス、 PL顆粒	不明/不明	Entecavir	-2日
64 M	亜急性	死亡	多発性骨髄腫	VAD療法 (末梢血幹細胞移植)	- / 不明	LMV+PSL+ CyA	不明
68 M	亜急性	死亡	MALTリンパ腫	Rituximab CPA, ADR, VCR	- / 不明	LMV	-15日

*昏睡Ⅱ度出現時との期間

表4 劇症肝炎, LOHFにおける昏睡Ⅱ度以上出現時の身体所見と予後

	劇症肝炎+LOHF (n= 74)			急性型 (n= 37)			亜急性型 (n=36)			LOHF (n=1)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
体温変動 ^a	24/60(40.0)			12/31(38.7)			12/28(42.9)			0/1(0)		
	4/13	13/32	7/15	3/11	8/14	1/6	1/2	5/17	6/9	0/0	0/1	0/0
黄疸	68/71(95.8)			35/36(97.2)			32/34(94.1)			1/1(100)		
	15/17	37/37	16/17	13/14	15/15	7/7	2/3	21/21	9/10	0/0	1/1	0/0
腹水	41/66(62.1)			16/33(48.5)			24/32(75.0)*			1/1(100)		
	7/15	25/34	9/17	5/12	8/14	3/7	2/3	16/19	6/10	0/0	1/1	0/0
痙攣	5/65(7.7)			3/33(9.1)			2/31(6.5)			0/1(0)		
	1/17	3/33	1/15	1/14	2/13	0/6	0/3	1/19	1/9	0/0	0/1	0/0
頻脈 ^b	22/58(37.9)			11/28(39.3)			10/29(34.5)			1/1(100)		
	2/11	15/32	5/15	1/9	8/13 [#]	2/6	1/2	6/18	3/9	0/0	1/1	0/0
呼吸促進 ^c	13/38(34.2)			7/19(36.8)			5/18(27.8)			1/1(100)		
	1/10	9/21	3/7	0/8	6/9 ^{##}	1/2	1/2	2/11	2/5	0/0	1/1	0/0
肝濁音界消失	28/54(51.9)			12/28(42.9)			16/25(64.0)			0/1(0)		
	5/15	18/30	5/9	4/12	6/13	2/3	1/3	12/16	3/6	0/0	0/1	0/0
羽ばたき振戦	56/64(87.5)			28/32(87.5)			27/31(87.1)			1/1(100)		
	13/15	28/33	15/16	11/12	11/14	6/6	2/3	16/18	9/10	0/0	1/1	0/0
肝性口臭	29/57(50.9)			17/30(56.7)			12/26(46.2)			0/1(0)		
	8/16	18/31	3/10	8/13	8/13	1/4	0/3	10/17	2/6	0/0	0/1	0/0
下腿浮腫	24/63(38.1)			5/31(16.1)			18/31(58.1)**			1/1(100)		
	5/17	13/32	6/14	3/14	1/11	1/6	2/3	11/20	5/8	0/0	1/1	0/0

^a 体温: >38℃または<36℃, ^b 脈拍数:> 90/min, ^c 呼吸数:>20/min または PaCO₂:<32Torr

*p<0.05 and **p<0.01 vs 急性型, [#]p<0.05 and ^{##}p<0.01vs 生存例 by Fisher's exact tests.

表5 劇症肝炎, LOHFにおける肝萎縮の有無と予後

	劇症肝炎+LOHF (n= 74)			急性型 (n= 37)			亜急性型 (n=36)			LOHF (n=1)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
肝萎縮	47/71(66.2)			20/37(54.1)			26/33(78.8)*			1/1(100)		
	6/17	27/35 ^{##}	14/19 [#]	5/15	10/15 [#]	5/7	1/2	16/19	9/12	0/0	1/1	0/0

*p<0.05 vs 急性型, [#]p<0.05 and ^{##}p<0.01vs 生存例 by Fisher's exact tests.

表6 劇症肝炎, LOHFにおける昏睡Ⅱ度以上出現時の血液検査所見

	劇症肝炎(n=73)			急性型(n=37)			亜急性型(n=36)			LOHF (n=1)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	40.2±26.1			45.5±24.9			35.3±26.7			—
PT (%)	31.9±17.3	46.7±34.3	36.0±9.9	36.1±18.7	54.4±32.1	42.8±10.5	20.5±3.3	40.8±36.0	32.2±7.7 [#]	22.4
PT-INR	4.91±4.79			5.95±5.91			3.91±3.16			2.73
HPT (%)	20.4±13.6			19.1±15.4			22.1±11.0			19.6
ATⅢ (%)	25.7±15.6	16.9±10.8	19.4±15.0	25.7±17.4	13.8±12.3	10.5±5.0	25.8±1.3	20.5±8.2	23.0±16.6	—
albumin (g/dl)	3.2±0.5			3.3±0.6			3.1±0.4			1.9
T.Bil (mg/dL)	3.2±0.5	3.0±0.4	3.3±0.5 ^s	3.4±0.5	3.0±0.4	3.5±0.7	2.8±0.4	3.0±0.4	3.2±0.3	17.2
D.Bil (mg/dL)	14.7±9.4			11.0±6.8			18.4±10.3 ^{**}			11.1
D/T 比	9.7±6.6	16.6±10.2 [#]	15.5±8.8 [#]	8.7±5.6	12.4±6.1	12.8±10.0	14.5±10.4	19.6±11.6	17.1±8.0	0.64
AST (IU/L)	9.5±6.6			7.4±4.3			11.5±7.7 [#]			69
ALT (IU/L)	7.4±4.6	11.6±7.8	7.7±4.5	7.1±4.4	8.2±4.2	6.5±4.5	8.3±6.2	13.9±8.9	8.4±4.6	109
LDH (IU/L)	0.61±0.14			0.63±0.13			0.60±0.15			297
CK (IU/L)	0.68±0.11	0.62±0.14	0.53±0.13 ^{##s}	0.70±0.10	0.61±0.14	0.54±0.10 ^{##}	0.63±0.14	0.63±0.14	0.53±0.15	—
BUN (mg/dL)	1,032[36-24,000]			1,996 [105-24,000]			442[36-12,916] [*]			29
CRNN (mg/dL)	1,826[308-24,000]	813[36-14,945]	455[58-12,769]	2,393[308-24,000]	1,996[105-14,945]	1,647[114-12,769]	649[390-2,120]	589 [36-12,916]	313[58-5,400]	0.8
FDP (μg/mL)	1,555[22-7,638]			2,595[82-7,638]			471 [22-6,500] ^{**}			331
D-dimer (μg/mL)	2,556[93-7,520]	1,141[22-7,453]	569[40-7,638]	3,110[93-7,520]	2,595[82-7,453]	1,880[155-7,638]	620[355-963]	547[22-5,460]	406[40-6,500]	—
NH3 (ng/dL)	545[221-18,127]			581[262-18,127]			463[221-9,227]			79
Fisher 比	648 [300-18,127]	547[262-10,545]	406[221-8,543]	680[301-18,127]	546[262-10,545]	382[282-8,543]	382[300-1964]	567[303-9,227]	406[221-3,700]	—
BTR	87[13-2,400]			81[18-2,400]			104[13-660]			—
HGF (ng/mL)	138[24-2,400]	90[13-1,615]	61[27-118]	90[24-2,400]	99[18-1,615]	61[41-118]	179[138-200]	55[13-660]	57[27-87] [#]	29
血小板 (万/mm ³)	20.0±21.9			18.8±19.9			21.2±24.1			0.8
白血球 (千/mm ³)	16.7±15.1	26.6±26.4	9.8±10.9 ^s	16.4±15.5	24.6±25.3	9.8±7.8	17.7±16.0	28.1±27.7	9.7±12.6 ^s	1.1
赤血球 (万/mm ³)	1.5±1.8			1.5±1.9			1.4±1.6			—
FDP (μg/mL)	1.4±2.3	1.8±1.8	0.9±0.7 ^s	1.5±2.5	1.8±1.6	1.2±1.0	0.8±0.7	1.8±2.0	0.7±0.2	—
D-dimer (μg/mL)	1.7±1.9			1.9±2.0			1.5±1.9			—
AFP (ng/mL)	8.2[1.0-354.0]			8.6[1.0-354.0]			7.8[1.9-345.8]			—
NH3 (ng/dL)	16.5[2.6-69.6]	7.3[1.0-345.8]	4.9[1.6-354.0]	12.4[2.6-69.6]	6.8[1.0-73.3]	32.0[1.6-354.0]	22.1[16.8-27.4]	7.8[1.9-345.8]	4.9[3.7-6.0]	79
Fisher 比	179±116			191±128			165±101			—
BTR	136±68	208±142	169±89	137±69	248±159 [#]	182±117	130±81	173±120	162±76	—
HGF (ng/mL)	0.65±0.07			0.60			0.70			—
血小板 (万/mm ³)	0.70	0.60	—	—	0.60	—	0.70	—	—	
白血球 (千/mm ³)	1.94±1.41			1.34±0.28			2.54±1.90			—
赤血球 (万/mm ³)	1.41	2.26±1.78	1.42±0.02	—	1.27±0.47	1.42±0.02	1.41	2.91±2.14	—	
FDP (μg/mL)	2.71[1.12-18.30]			3.34[1.12-18.30]			2.08[1.99-3.98]			—
D-dimer (μg/mL)	2.08[1.67-3.37]	3.53[1.32-18.30]	2.55[1.12-3.98]	3.34[1.67-3.37]	3.53[1.32-18.30]	1.12	2.07[2.06-2.08]	2.98[1.99-3.96]	3.98	
血小板 (万/mm ³)	12.3±6.3			13.8±7.0			10.7±5.1 [*]			2.6
白血球 (千/mm ³)	14.9±6.9	11.6±6.2	11.0±5.3	15.8±7.1	12.7±6.6	11.8±7.5	10.7±5.0	10.8±6.0	10.5±3.9	
赤血球 (万/mm ³)	10.2±5.7			10.7±5.0			9.6±6.5			5.5
FDP (μg/mL)	9.9±3.7	11.0±7.2	9.0±4.4	9.9±3.3	11.8±6.7	10.4±4.1	10.0±6.3	10.4±7.6	8.3±4.5	
D-dimer (μg/mL)	404±77			425±68			382±80 [*]			—
血小板 (万/mm ³)	431±70	390±74	405±84	441±67	408±65	432±78	387±78	376±80	389±86	
FDP (μg/mL)	24.26±44.71			31.3±57.4			14.8±13.8			—
D-dimer (μg/mL)	34.8±79.7	17.0±19.1	25.8±27.9	43.4±90.0	18.6±21.6	35.5±41.1	5.0±0.0	15.2±17.2	18.1±10.7	
D-dimer (μg/mL)	9.61±12.25			7.85±8.00			11.23±15.34			—
D-dimer (μg/mL)	7.5±7.9	10.3±15.7	10.7±9.5	8.2±8.4	8.7±8.7	1.34	3.2	11.4±20.0	12.7±9.3	

平均±標準偏差, 中央値[最小-最大]

*p<0.05 and **p<0.01 vs 急性型

[#]p<0.05 and ^{##}p<0.01 vs 生存例, ^sp<0.05 vs 死亡例 by Student's *t*-test or Mann-Whitney *u*-test.